

論文内容の要旨

論文題目 : Design of Asymmetric and Selective Catalysis of Active Oxide Surfaces
Functionalized with Organic Molecules

(有機官能基導入による固体表面の高選択触媒機能の創出)

氏名 田中 里佳

1. 序

有機官能基はその性質・形状を容易に制御することができ、また近年、無機物質では実現が困難な触媒特性を有する有機分子触媒への展開としても注目されている。一方、不均一系触媒は活性種を表面に固定化することで、分離・回収・再使用が容易になるだけでなく、表面へ新たな機能を付与することで従来にはない触媒設計が可能となる。即ち、固体表面という特異な反応場に分子形状と触媒作用を自在に制御できる有機官能基を導入することで、溶液中では形成することのできない新規活性種を表面上に構築し、反応特性を制御できると考えられる。本研究では、固体表面上へ導入した不斉金属錯体活性点と有機官能基による表面修飾を組み合わせ、表面を用いた不斉誘起効果を得ることに成功した。また、固体酸担体上に有機塩基を固定化することにより、種々の求核付加反応に高い活性を示す酸塩基両機能触媒の開発を行った。

2. 表面修飾による SiO₂ 固定化 Cu-BOX 不斉錯体触媒の不斉 Diels-Alder 反応特性制御

固定化錯体触媒は担体表面の不規則性や、錯体と表面との無秩序な相互作用のため、最も高度な立体制御を必要とする不斉合成触媒への展開は困難であるとされてきた。均一系不斉錯体触媒で行われる立体的に嵩高い配位子を用いる方法は、表面上での錯体の活性を極端に低下させてしまうため、固定化触媒に応用できない。本研究では、表面への不斉金属錯体の固定化と、その表面での官能基修飾法により、表面を利用した高活性構造と不斉反応場空間を同時に構築することで、新規表面固定化不斉錯体触媒の設計を行った。即ち不斉 Cu 錯体を用い、天然物生合成や創薬の分野で重要な不斉 Diels-Alder 反応の触媒特性と表面での不斉誘起効果を検討した。

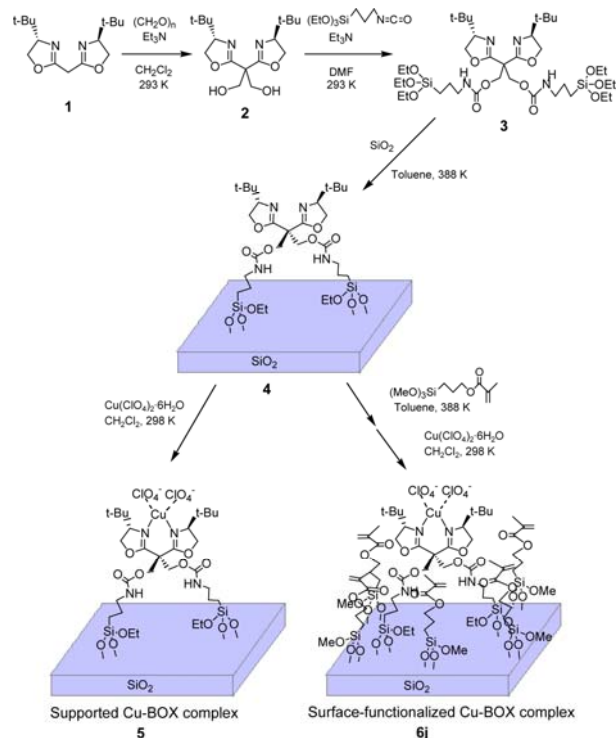
不斉配位子 *t*Bu-bis(oxazoline) (Scheme 1, **1**) の側鎖を修飾し、末端に (C₂H₅O)₃Si- を持つ配位子 **3** を合成した。これを toluene 中加熱還流により SiO₂ に固定化し、固定化 BOX 配位子 (**4**) を調製した。更に CH₂Cl₂ 中、固定化 BOX 量と当量の Cu(ClO₄)₂·6H₂O を加えて固定化 Cu-BOX 錯体 (**5**) を得た。また、種々の官能基を持つ 8 種類のシランカップリング剤 (Figure 1, **a – j**) を用いて **4** の SiO₂ 表面を修飾し、同様に Cu 前駆体を配位させて、表面修飾 Cu-BOX 錯体 (**6a – 6j**) を調製した。触媒のキャラ

クタリゼーションは固体 MAS NMR、FT-IR、UV/VIS、XRF、XPS、ESR、XAFS を用いて行った。

SiO₂ への BOX 配位子の固定化は固体 ²⁹Si NMR (-49 ppm (-Si(OC₂H₅)₂(OSi))、-59 ppm (-Si(OC₂H₅)(OSi)₂)、-68 ppm (-Si(OSi)₃) 及び FT-IR により確認した。BOX 配位子の固定化量は δ_{C-H} (1370 cm⁻¹) のピーク面積より、0.1 nm⁻² と見積もることができた。ESR スペクトルより、**5** (*g*_{||} = 2.286, *A*_{||} = 13.4, *g*_⊥ = 2.071) と **6j** (*g*_{||} = 2.284, *A*_{||} = 13.6, *g*_⊥ = 2.070) は共に平面 4 配位構造を有していることが示唆された。また Cu K-edge EXAFS 測定結果より、**5** と **6j** は結合距離、配位数、共によく一致した値が得られた。これらの結果より、**5** と **6j** において、表面修飾の有無に関わらず、Cu 錯体の局所配位構造はほとんど同じであると結論した (Scheme 1)。

Cyclopentadiene (**7**) と 3-acryloyl-2-oxazolidinone (**8**) の不斉 Diels-Alder 反応において、固定化 Cu-BOX 錯体 **5** は均一系 Cu-BOX 錯体と比べて高い活性、不斉選択性を示した (Figure 1)。さらに表面修飾基として styryl 基 (**a**) や vinyl 基 (**e**) のような共役系を持つ官能基を用いた場合では、不斉選択性は大きく低下した。Octyl 基 (**h**) や octadecyl 基 (**i**) などの長鎖炭化水素基では、わずかではあるが不斉選択性の増加が見られ、より長い炭素鎖を持つ octadecyl 基 (**6i**, 25% ee) の方が、octyl 基 (**6h**, 13% ee) よりも高い不斉選択性を示した。また、urea 基 (**d**)、epoxy 基 (**f**)、amino 基 (**b, c, g**) は、固定化 Cu 錯体の触媒活性を著しく低下させ、かつ不斉選択性も 0.7% ee - 11% ee と低かった。唯一 methacryl 基による修飾を行った **6j** のみが 15% ee から 65% ee へと高い不斉選択性の増幅を示した。Methacryl 基と BOX 配位子では、SiO₂ 表面からの高さはほぼ同じであり、methacryl 基中の C=O が、不斉 BOX 配位子側鎖上の NH 基と水素結合をしていると考えられる。アキラルな methacryl 修飾基は、キラル BOX との水素結合によって BOX 上の表面に近い *t*Bu 基近傍に集まり、錯体配位子の高さを増すことで、より不斉選択的な新しい不斉会合体が形成され、不斉選択性が著しく増大する。表面修飾錯体 **6j** における不斉選択性の向上は、CH₂Cl₂ と同様に非極性溶媒である toluene 中においても観察されたが、chloroform や ethanol などの極性溶媒では表面修飾による不斉誘起の効果は現れず、水素結合による相互作用が不斉誘起に影響していると考えられる。このように、表面固定化不斉 Cu 錯体に不斉を持たないアキラルな表面修飾を組み合わせ、不斉 Diels-Alder 反応に高い活性と不斉選択性を持つ、新規触媒の開発に成功した。

3. 無機固体酸への有機塩基固定化による酸塩基両機能



Scheme 1. Preparation for the SiO₂-supported Cu-BOX complex (**5**) and the surface-functionalized SiO₂-supported Cu-BOX complex (**6j**).

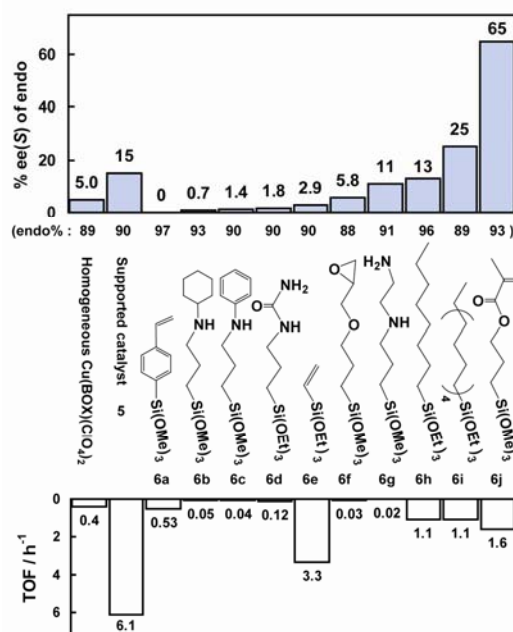
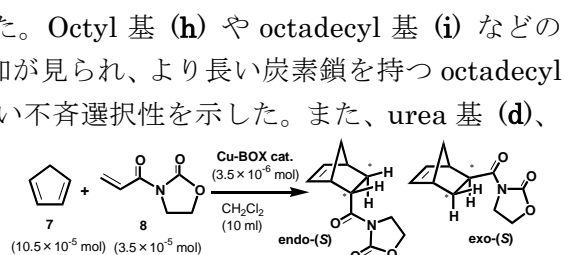


Figure 1. Catalytic performances of homogeneous and supported Cu-BOX complexes for asymmetric Diels-Alder reaction of cyclopentadiene (**7**) and 3-acryloyl-2-oxazolidinone (**8**).

触媒の表面設計と Michael 付加反応

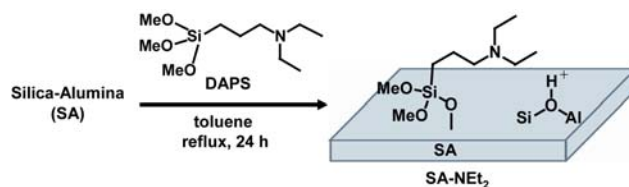
求核付加反応においては、求核剤を塩基点で活性化すると同時にもう一方の基質分子である求電子剤を酸点に配位させることで、効率的な反応の進行が可能となる。この酸・塩基両機能を有する反応系は均一系触媒の分野で報告されているが、それらの触媒は反応系からの分離・再生が困難であり、なおかつ強力な酸、塩基を用いると活性種同士との中和により目的とする反応を進行させることができない。そこで本研究では、同一固体表面上に酸・塩基点を固定化し、互いを不活性化することなく共存させることで、表面を用いた新規酸塩基両機能触媒の開発を目指した。

触媒担体には適当な温度での前処理を行った無機固体酸シリカアルミナ (SA) を用い、3 級アミノ基を有する 3-(diethylamino)propyltrimethoxysilane (DAPS) をシランカップリング反応により固定化することで、固体酸表面上への塩基点の導入を行った (Scheme 2)。調製したシリカアルミナ固定化有機アミン触媒 (SA-NEt₂) は元素分析、固体 ¹³C、²⁹Si MAS NMR、FT-IR によりキャラクタリゼーションを行った。

500 °C で前処理を行った SA にアミンを固定化した触媒 [SA(500)-NEt₂] では、元素分析結果から 0.56 mmol g⁻¹ のアミノ基が固定化されていることがわかった。また、²⁹Si MAS NMR の結果より、-49、-56 ppm に T サイトのシグナルが確認され、DAPS は末端の methoxy 基と表面シラノール基との反応により Si-O-Si 共有結合を形成して固定化されていることがわかる。さらに ¹³C MAS NMR より、アミノ基は構造を保ったまま表面に固定化されていることが確認できた。

Nitroalkane の Michael 反応は有用な炭素-炭素結合形成反応の一つである。従来この反応は均一系強塩基を用いて行われてきたが、これらの試剤は取り扱いが煩雑であり、また副反応が進行するなどの問題がある。そこで、効率的な Michael 反応系を達成するため、SA-NEt₂ を用いて nitroethane (9) と methyl vinyl ketone (10) との反応を検討した (Table 1)。120°C で前処理を行った SA(120)-NEt₂ では 2 置換体 (11) が 74% の収率で生成した (entry 1)。SA の前処理温度を上昇させると共に活性は向上し、SA(500)-NEt₂ では 93% の高収率で 11 が得られた (entry 5)。担体のみや前駆体の DAPS、及び均一系塩基として triethylamine を用いた場合では反応はほとんど進行しない (entries 8-10)。SA(500) と triethylamine との混合では反応は進行したが、11 の収率は 28% と非常に低い (entry 11)。担体として弱い酸点しか持たない SiO₂ や逆に強酸点を持つゼオライトを用いた触媒も活性は低かった (entries 6-7)。強塩基である NaOEt を用いると、11 からの副反応が進行し、目的生成物の収率は著しく低下した (entry 12)。

基質を変化させて反応を行なった結果を Table 2 に示す。Nitroalkane 過剰の反応条件下では 1 置換体が選択的に生成し、9 と 10 との反応では 85% の収率で 5-nitro-2-hexanone が得られた (entry 1)。不均一系触媒 SA-NEt₂ は反応後容易に反応系から分離・回収でき、ほぼ活性を維持したまま再使用可能である (entry 2)。1-nitropropane (entry 3)、1-nitrohexane (entry 4)、2-nitropropane (entry 5)、nitrocyclohexane (entry 6) を用いた場合にも反応が進行し、さらに本触媒系は種々の不飽和ケトン及びアルデヒドの反応にも適応可能であった (entries 7-10)。



Scheme 2. Preparation of SA-supported amine catalyst (SA-NEt₂).

Table 1. Michael reaction of nitroethane with MVK catalyzed by various catalysts^a

entry	catalyst	amine loading (mmol/g)	conv. (%) ^b	yield (%) ^b
1	SA(120)-NEt ₂	0.89	99	74
2	SA(200)-NEt ₂	0.74	99	80
3	SA(400)-NEt ₂	0.56	99	82
4	SA(500)-NEt ₂	0.56	99	86
5 ^c	SA(500)-NEt ₂	0.56	99	93
6	SiO ₂ -NEt ₂	0.73	84	49
7	H-USY-NEt ₂	0.45	37	33
8	SA(500)	-	22	0
9	DAPS	-	8	8
10	NEt ₃	-	16	2
11	SA(500) + NEt ₃	-	99	28
12	NaOEt	-	99	1
13	none	-	0	0

^a Reaction conditions: methyl vinyl ketone (3 mmol), nitroethane (1 mmol), catalyst (0.045 mmol), toluene (1 mL), 50 °C, 20 h.

^b Determined by GC-MS and ¹H NMR. ^c 24 h.

^{13}C NMR の測定によるアミノ基末端炭素のシグナルを Figure 2 に示す。エチルアミノ基末端炭素のシグナルはアミノ基が酸点と相互作用することで高磁場側にシフトすることが知られており、フリーなアミンでは 11.8 ppm に見られるシグナル (a) が、SA(500) と混合すると 7.5 ppm へシフトする (d)。しかし固定化触媒 SA(500)-NEt₂ では 11.0 ppm に確認でき、この結果は固定化されたアミノ基と表面酸点との間にほとんど相互作用がないことを示している (b)。また、SA の前処理温度を低下させると相互作用が強まることわかる (c)。IR 測定において、SA(500) に triethylamine を吸着させたものでは N-H 結合の伸縮振動領域 (2500 - 2800 cm⁻¹) にシグナルが観測され、表面酸点とアミンとの強い相互作用が示唆される。一方、SA(500)-NEt₂ ではシグナルは観測されず、固体 NMR 測定結果と同様、ほとんど相互作用は存在しないことが示唆される。高温で SA を前処理することでシラノール基は減少、高分散となり、SA 表面の強酸点からより遠い位置に DAPS が固定化されるため、酸点は求電子性を、アミノ基は求核性を損なわず存在できる。よって、酸・塩基点それぞれが触媒活性種として効率よく機能できると推察される。触媒反応機構としてはアミノ基

が nitroalkane の α 水素を引き抜くと同時に、カルボニル基が酸点によって活性化され付加反応が進行すると予想しており、酸点と塩基点の協同効果により高い活性が実現していると考えられる。

この SA-NEt₂ 触媒の酸塩基触媒作用はチオールの不飽和ケトンへの付加反応において顕著に現れる (Table 3)。1-Hexadecanethiol の 2-cyclohexen-1-one への付加反応は SA の酸点で進行するが (entry 3)、この反応系に triethylamine を加えると、塩基による SA 表面酸点の被毒によって反応性が低下する (entry 4)。しかしながら、固定化触媒 SA(500)-NEt₂ は SA(500) よりも高い活性を示し、目的生成物をほぼ定量的に与えた (entry 1)。この

結果から、固定化されたアミノ基はほとんど表面酸点を被毒せず、逆にチオールのプロトンを引き抜くことで、付加反応を促進していると考えられる。

このように、触媒担体の前処理温度をコントロールすることにより、固定化塩基点と表面酸点との相互作用を最適化し、高い活性をもつ新規酸塩基両機能触媒の開発に成功した。

4. 結論

以上のように、有機官能基による表面修飾法を用いることで、表面活性種の不斉選択性、反応選択性を制御し、従来にはない高機能を有する新規触媒系の構築に成功した。

Table 2. Michael reactions of nitroalkane with olefins catalyzed by SA(500)-NEt₂^a

entry	nitroalkane	acceptor	time (h)	product	yield (%) ^b
1			24		85
2			24		82 (reuse)
3			24		87
4			24		96
5 ^c			24		96
6			24		78
7 ^d			27		87
8 ^e			26		83
9 ^e			50		93
10 ^f			1		92

^a Reaction conditions: nitroalkane (3 mmol), carbonyl compounds (1 mmol), SA(500)-NEt₂ (0.045 mmol), toluene (1 mL), 50 °C. ^b Determined by ¹H NMR. ^c 12 h. ^d 80 °C. ^e 100 °C. ^f room temperature.

Table 3. Michael reaction of 1-hexadecanethiol with 2-cyclohexen-1-one^a

entry	catalyst	yield (%) ^b
1	SA(500)-NEt ₂	97
2	SA(120)-NEt ₂	48
3	SA(500)	70
4	SA(500) + NEt ₃	60
5	NEt ₃	trace

^a Reaction conditions: 1-hexadecanethiol (1 mmol), 2-cyclohexen-1-one (1.5 mmol), catalyst (0.045 mmol), toluene (1 mL), 27 °C, 7 h. ^b Determined by ¹H NMR.

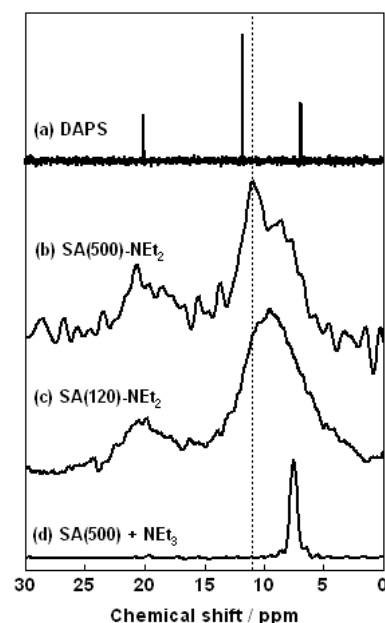


Figure 2. ^{13}C NMR spectra of terminal carbon of amine.